

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
11 October 2001 (11.10.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/74357 A1(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/403,
9/14, A61P 9/00

(21) International Application Number: PCT/EP01/03502

(22) International Filing Date: 28 March 2001 (28.03.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
00107093.7 3 April 2000 (03.04.2000) EP(71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).(72) Inventors: GABEL, Rolf-Dieter; Kurpfalzring 96, 68723
Schwetzingen (DE). WIRL, Alexander; Kurpfalzstrasse
14, 67259 Heuchelheim (DE). PREIS, Walter; 70 Man-
delring, 67433 Neustadt (DE). NEUGEBAUER, Guenter;
93 Eisenacher Weg, 68309 Mannheim (DE).(74) Agent: WITTE, Hubert; 124 Grenzacherstrasse,
CH-4070 Basel (CH).(81) Designated States (*national*): AE, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CO, CU, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO,
RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG,
UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).**Published:**

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: HYDROPHILIC MOLECULAR DISPERSE SOLUTIONS OF CARVEDILOL

(57) Abstract: The present invention is concerned with pharmaceutically acceptable compositions comprising carvedilol or a pharmaceutically acceptable salt thereof distributed as a molecular dispersion in a concentration above 5 % (wt./wt.), as well as pharmaceutical administration forms comprising such compositions and their use for the treatment and/or prophylaxis of illnesses such as hypertension, cardiac insufficiency or angina pectoris.



BEST AVAILABLE COPY

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.
A61K 31/403
A61P 9/00

(11) 공개번호
(43) 공개일자

특2003-0019339
2003년03월06일

(21) 출원번호 10-2002-7013230

(22) 출원일자 2002년10월02일

번역문 제출일자 2002년10월02일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2001/03502

(86) 국제출원출원일자 2001년03월28일

(87) 국제공개번호 WO 2001/74357 ⇐

(87) 국제공개일자 2001년10월11일

(81) 지정국

국내특허: 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 모로코, 남아프리카, 인도네시아, 인도, 그레나다, 가나, 크로아티아, 짐바브웨, 콜롬비아, 감비아, 시에라리온, 유고슬라비아

AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아

EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄

EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터어키

OA OAPI특허: 부르키나파소, 베냉, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비소

(30) 우선권주장 00107093.7 2000년04월03일 EP(EP)

(71) 출원인 예프. 호프만-라 로슈 아게

스위스

000-000

스위스 체하-4070 바젤 그렌자체스트라세 124

(72) 발명자 가벨루프-디터

독일

독일68723슈베징엔쿠르프팔즈링96

비를알렉산더

독일

독일67259호이헬하임쿠르프팔즈스트라세14

프레이스발터

독일

독일67433노이스타트만델링70

네우제바우어구엔터

독일

독일68309맨하임아이젠아워베그93

(74) 대리인 김창세

(77) 심사청구 있음

(54) 출원명 카베딜롤의 친수성 분자 분산 용액

명세서

기술분야

본 발명은 카베딜롤 및/또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 농축된 고체 또는 반고체의 친수성 분자 분산 용액, 상기 용액을 포함하는 약학적 투여 형태, 및 병의 치료 또는 예방을 위한 상기 용액의 용도 관한 것이다.

배경기술

카베딜롤은 α_1

-아드레날린 수용체에 대한 길항작용에 의해 생성되는, 혈관확장 성분을 갖는 비선택적 β -차단제이다. 또한, 카베딜롤은 항산화 특성도 갖는다. 카베딜롤(1-(4-카르바졸릴옥시)-3-[2-(2-메톡시페녹시)에틸아미노]-2-프로판올)은 유럽 특허 제 0 004 920 호의 대상이고 이 특허에서 설명한 방법에 따라 제조될 수 있다.

약학 기술에서, 고체 분자 분산 용액은 고체 분산액의 하위부류이다. "고체 또는 반고체 분산액"에는 불활성이고 마찬가지로 고체 또는 반고체인 담체중의 1종 이상의 고체, 예를 들어 카베딜롤 및/또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 미세 분산 분포액이 존재하는 것으로 약학 문헌에서 이해되고 있다. 활성 물질은 진정한 고체 용액으로서 분자 분산 형태, 즉 단분자 분포 형태로 존재할 수 있거나, 또는 유리질의 비결정 상 중의 미세 결정 분산 형태로 존재할 수 있다. 그러나, 공정(eutectic) 혼합물, 즉 특정 혼합 비율의 극미세 분포의 활성 물질 및 보조제의 결정질 구조도 상기 일반적인 용어에 속한다. 이들 중에서 변이 형태도 가능하다. 분산 물질은 원자 또는 분자의 크기에서 시작되고, 그로부터 수 밀리미터의 입자로 확대된다. 따라서, 평균 입자 직경은 분산 시스템을 분류하는데 적합한 척도로서 작용한다. 일반적으로, 분자 분산(1.0 μ m 미만)의 고체 또는 반고체 용액), 콜로이드 분산(1 내지 100 μ m) 및 조분산(0.5 μ m 미만) 시스템은 서로 구별된다. 이로 인해, 각각의 시스템 사이의 변이가 명확하게 정의되어 있지 않으므로 상기 분류 한계가 어느 정도는 임의로 확립된 것임을 고려해야 한다. 엄격한 물리학적 측면에서 진정한 고체 용액은 단지 성분들의 일반적인 결정화에 의해 혼합 결정질 형태로 생성되는 단상성 시스템인 것으로 고려된다. 상태의 다양한 가능성 있는 형태들을 조합하면 종종 고체 분산액이 생성된다. 가장 강한 지배적 특징은 X-선 회절 스펙트럼 또는 시차 열분석에 의해 측정될 수 있다.

카베딜롤의 "약학적으로 허용가능한 염"은 살아있는 유기체에 대해 비독성인, Na 또는 K 염과 같은 알칼리 금속 염, Ca 및 Mg 염과 같은 알칼리 토금속 염, 및 유기산 또는 무기산(예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 인산, 시트르산, 포름산, 말레산, 아세트산, 숙신산, 타르타르산, 메탄설폰산 또는 트루엔설폰산)과의 염을 포함한다.

약학적으로 적절한 1 내지 8 범위의 pH 값에서 수성 매질 중의 카베딜롤의 용해도는 (pH 값에 의존하여) 100 mL당 약 1 내지 약 100 mg이다. 이는 예를 들어 주사액과 같은 고도로 농축된 비경구 제형, 또는 안구 또는 경구 투여를 위한 소량 투여 형태를 제조하기 위한 기타 제형에서 특히 문제가 되는 것으로 밝혀졌다.

속방성 카베딜롤 제형, 예를 들어 시판되는 제형의 경구 투여의 경우, 재흡수량이 80 % 이하로 달성되고, 재흡수된 카베딜롤의 상당한 부분은 매우 신속히 물질대사된다.

카베딜롤의 위장 재흡수에 관한 연구와 관련하여, 카베딜롤의 재흡수는 위장관을 통과하는 과정 동안 약해지고, 예를 들어, 회장 및 결장에서는 위에서의 재흡수의 일부만이 일어난다는 것이 확립되었다. 이는 특히 방출이 수 시간 동안 이루어지는 지연형의 개발에서 매우 문제가 되는 것으로 밝혀졌다. 보다 약한 재흡수는 아마도 전적으로 또는 적어도 부분적으로 pH 값의 증가에 따라 카베딜롤의 용해도가 감소하기 때문일 것이다. 매우 낮은 용해도는 강산성 영역(약 pH 1 내지 2)에서도 이루어질 수 있다.

특히 장의 하위 영역에서의 재흡수량을 향상시키기 위해서 카베딜롤의 용해도 및/또는 용해 속도를 증가시키는데 적합한 제형 및 보조제에 대해 각각 연구가 이루어졌다.

발명의 상세한 설명

따라서, 본 발명의 기본적인 목적은 약학 기술에서 이용가능한 제제를 사용함으로써, 특히 경구 투여의 경우 및 이 경우 특히 장의 하위 영역에서 카베딜롤의 재흡수를 향상시키는데 있다.

한편으로 카베딜롤 결정의 pH-의존성 용해도 및 다른 한편으로 그의 용해 속도가 카베딜롤의 재흡수에 대한 적어도 하나의 한정 인자를 나타낸다는 사실로부터 시작하여 용해 형태의 카베딜롤의 투여는 재흡수를 향상시킬 것이다. 그러나, 상기에서 이미 기술한 바와 같이 약학적으로 적절한 범위에서 수성 매질 중의 카베딜롤의 용해도가 매우 낮아서 수용액의 형태로 완성된 약제의 사용은 실용적인 이유 때문에 배제된다.

특히, 활성 물질이 분자 분산액으로서 분포된 상태로 존재하고, 따라서 더욱 신속히 재흡수될 수 있는 농축된 고체 경구 제형을 제공하기 위한 시도가 이루어졌다.

난용성 약제의 이러한 "고체" 분자 분산 용액, 소위 "고체 용액"의 일부 예가 문헌에 공지되어 있다. 예를 들어, 명백히 과포화된 용액은 유기 용매로부터 코르티코스테로이드 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)의 공침전물의 생성에 의해 일시적으로 생성될 수 있다.

카베딜롤은 예를 들어 영화에틸렌과 같은 유기 용매 중의 폴리비닐피롤리돈(PVP) 또는 히드록시프로필메틸셀룰로오즈(HPMC)의 용액에 용해될 수 있다. 이렇게 하여 상기 용매의 제거 후 PVP 또는 HPMC 중의 카베딜롤의 고체 용액이 각각 수득된다. 가교결합되지 않고 분자량이 8,000 내지 630,000, 바람직하게는 25,000인 폴리비닐피롤리돈이 제형에 사용될 수 있다.

그러나, 산업적 적용을 위해 유기 용매를 사용하지 않고 제조되는 약학적으로 허용가능한 제형이 바람직하다.

상기 공침전물의 대체물로서 소위 "응고된 용융물"의 형태의 "고체 용액"이 또한 고려된다. 그러나, 이러한 용융물에 대한 기초로서 고려되는 몇몇 보조제를 사용한 실험은 이들 보조제에 카베딜롤을 "삼입(embedding)"하면 용액의 응고 후에 비결정질 상태, 즉 분자 분산액으로서 분포가 수득되지 않거나, 전적으로 또는 부분적으로 달성된 비결정질 상태가 짧은 시간 동안만 유지될 수 있거나, 충분히 빠른 용융물의 응고가 더 이상 이루어지지 않는다는 것을 보여준다.

놀랍게도, 카베딜롤은 특정의 조건하에서 특정의 선택된 보조제에 용해될 수 있고, 이때 분자 분포로서의 활성 물질의 분포가 실온에서도 유지될 수 있다는 것이 현재 밝혀졌다. 이로써, 카베딜롤이 분자 분산 형태, 즉 비결정질 형태로 존재하는 고체 또는 왁스상 제형(소위 고체 용액)이 수득된다.

상기 보조제의 예로서, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 당 치환체 및 비이온성 텐시드(tenside), 예를 들어 폴리에틸렌 스테아레이트(예를 들어, (마이크로)Myril[®] 52) 또는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체(예를 들어, 플루로닉[®] (Pluronic[®]) F 68)과 같은 계면 활성이 없는 보조제가 특히 언급될 수 있다.

상기 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체 중의 친수성 폴리옥시에틸렌 기의 함량은 70 내지 90 %인 것이 바람직하다. 특히 바람직한 실시태양에서, 친수성 폴리옥시에틸렌 기 대 소수성 폴리옥시프로필렌 기의 비율은 약 80:20이고, 평균 분자량은 바람직하게는 약 8,750이다.

상기 폴리옥시에틸렌 스테아레이트는 10 내지 20, 바람직하게는 14 내지 20, 특히 16 내지 18의 친수성-친유성 평형(HLB)값을 갖는 것이 바람직하다.

일련의 당 치환체 중에서, 특히 이소말트(수소화된 이소말톨로오즈), 예를 들어 팔라티니트[®] (Palatinit[®])가 특히 적합한 것으로 밝혀졌다. 팔라티니트[®]

는 거의 동등한 부분의 1-O- α -D-글루코피라노실-D-소비톨 및 1-O- α -D-글루코피라노실-D-만니톨 디하이드레이트로 구성된 수소화된 이소말톨로오즈이다.

또한, 본 발명과 관련하여 분자량이 1,000 내지 20,000, 바람직하게는 4,000 내지 10,000, 특히 6,000 내지 8,000인 폴리에틸렌 글리콜이 특히 적합한 것으로 밝혀졌다.

본 발명의 바람직한 실시태양에서, 카베딜롤은 비이온성 텐시드, 바람직하게는 플루로닉[®] F 68에 또는 계면 활성이 없는 보조제, 바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 6,000에 용해된다.

따라서, 카베딜롤은 약 70 °C에서 용융되는 폴리에틸렌 글리콜 6,000에 용해될 수 있다. 이러한 방법에서 고도로 농축된 카베딜롤 용액(500 mg/ml 이하)이 수득되고, 이때 카베딜롤은 상기 용액에서 분자 분산액으로서 분포된 상태로 존재한다. 또한, 첨가의 첨가제, 예를 들어 히드록시프로필메틸셀룰로오즈 또는 히드록시프로필셀룰로오즈와 같은 셀룰로오즈 유도체가 활성 물질의 방출 속도를 조절하기 위해 혼입될 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 조성물은 고도로 분산된 이산화규소를 해산제(anti-caking agent)로서 함유할 수 있다.

카베딜롤이 분자 분산액으로서 분포된 상태로 존재하는, 농축된 약학적으로 허용가능한 고체 용액은 상기 보조제를 사용하여 제조될 수 있다.

따라서, 본 발명은 5 %(중량/중량) 이상의 농도로 분자 분산액으로서 분포된 카베딜롤 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적으로 허용가능한 조성물에 관한 것이다.

분자 분산액으로서의 분포에는 적당한 담체 중의 활성 물질의 단분자 분포가 존재하는 것으로 이해되어야 한다.

바람직한 실시태양의 변형에서, 본 발명에 따른 조성물 중의 카베딜롤의 함량은 5 내지 60 %(중량/중량), 바람직하게는 5 내지 50 %(중량/중량), 특히 10 내지 40 %(중량/중량)이고, 이때 중량%는 조성물(활성 물질 및 보조제)의 총중량에 관한 것이다.

본 발명에 따른 상기 고체 용액을 함유하는 카베딜롤 제형은 결정성 카베딜롤을 함유하는 제형과 비교시 보다 우수한 활성 물질 재흡수성을 갖고, 따라서 향상된 생체이용율을 갖는데, 이는 활성 물질이 결정질 상태보다는 용해된 형태에서 보다 신속히 재흡수되기 때문이다.

염기, 즉 소위 비결정질 상태(일반적인 결정질 상태와 대조적임) 중의 분자 분산액으로서의 카베딜롤의 분포는 X-선 회절분석법 및/또는 시차 주사 열량법(DSC)에 의해 각각 검출되고 조절될 수 있다.

실온에서 고체인 용액이 특히 바람직하다. 바람직한 실시태양에서, 본 발명에 따른 보조제는 120 °C 이하의 융점, 특히 30 내지 80 °C의 융점을 갖는다.

상기 보조제는 개별적으로 또는 2종 이상의 보조제를 서로 조합하여 사용될 수 있다. 계면 활성이 없는 보조제, 바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜과 비이온성 텐시드, 바람직하게는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체, 예를 들어 플루로닉[®] F 68의 조합이 특히 바람직하다. 이러한 보조제 혼합물로 한편으로는 카베딜롤의 안정한 고체 용액을 제조할 수 있고, 다른 한편으로는 계면 활성 물질의 첨가로 고체 용액으로부터의 활성 물질 방출을 가속화할 수 있다.

폴리에틸렌 글리콜, 바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 6,000 및 0.1 내지 50 %, 바람직하게는 0.1 내지 10 %의 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체, 예를 들어 플루로닉[®] F 68을 보조제로서 함유하는 카베딜롤의 고체 용액이 특히 적합한 것으로 밝혀졌다.

본 발명의 특정한 실시태양에서, 계면 활성이 없는 상기 보조제, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 6,000 대 계면 활성 보조제, 예를 들어 플루로닉[®] F 68의 비율은 1,000:1 내지 1:1, 바람직하게는 100:1 내지 10:1이다.

본 발명에 따른 카베딜롤의 고체 용액 및 이로부터 제조된 약제는, 예를 들어 결합제, 가소제, 희석제, 담체 물질, 활택제, 정전기 방지제, 향산화제, 촉착제, 분리제, 분산제, 드라기잉 래커(drageeing laquer), 거품제거제, 막 형성제, 유화제, 증량제 및 충전제와 같은 첨가의 첨가제를 함유할 수 있다.

상기 첨가제는 유기 또는 무기 물질, 예를 들어 물, 당, 염, 산, 염기, 알콜, 유기 중합체성 화합물 등일 수 있다. 바람직한 첨가제는 락토오즈, 사카로오즈, 탈불레토오즈, 소듐 카르복시메틸스타치, 마그네슘 스테아레이트, 다양한 셀룰로오즈 및 치환된 셀룰로오즈(예를 들어, 메틸히드록시프로필셀룰로오즈), 중합체성 셀룰로오즈 화합물, 고도로 분산된 이산화규소, 옥수수 전분, 활석, 다양한 중합체성 폴리비닐피롤리돈 화합물, 및 폴리비닐 알콜 및 이의 유도체이다. 상기 제조에 사용되는 모든 첨가제는 비독성이고, 활성 물질의 생체이용율을 유리하게 변화시킬 수 없다는 것이 필수 조건이다.

바람직한 실시태양에서, 본 발명에 따른 조성물은 카베딜롤, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체 및 고도로 분산된 이산화규소를 함유한다. 특히 바람직한 실시태양에서, 본 발명에 따른 조성물은 10 내지 20 %(중량/중량)의 카베딜롤, 65 내지 85 %(중량/중량)의 폴리에틸렌 글리콜, 1 내지 10 %(중량/중량)의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체 및 0.1 내지 10 %(중량/중량)의 고도로 분산된 이산화규소를 함유하고, 이때 상기 백분율은 첨가의 보조제가 조성물에 존재하는지 여부에 관계없이 4개의 명명된 물질의 총중량에 관한 것이다.

상기 보조제 중의 카베딜롤의 용융물이 실온에서 방지되어 응고되는 경우, 용융물에 존재하는 임의의 결정질 성분은 비결정질 카베딜롤의 결정화 석출을 가속화할 수 있다.

를 함께, 보조제와 용해된 활성 물질의 용융물의 가능한 신속한 응고(바람직하게는 분무 응고)는 특히 안정한 고체 용액을 생성한다는 것이 명백해졌다. 요컨대, 상기 카베딜롤의 분자 분산 분포 상태의 신속한 "동결"은 특히 비결정질 상태의 유지를 촉진하는 것으로 생각된다. 이 경우, 예를 들어, 고체 용액이 분무 건조에 의해 제조시 카베딜롤 이외에 "고체 용액"용 기재로서 셀룰로오스 유도체, 특히 히드록시프로필메틸셀룰로오스 또는 히드록시프로필셀룰로오스를 또한 함유하는 용액으로부터 고체 용액을 제조하는데 또한 적용된다. 이는 용매로부터 카베딜롤 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)의 분무 건조에 또한 적용된다.

분무 건조의 경우, 건조될 물질이 분무 장치를 통해 넓은 원통형 용기의 상단에 용액 또는 현탁액으로서 분무되어 미세 정적을 생성한다. 얻어진 미세 정적은 분무 대역 주변의 건조기로 전도된 뜨거운 공기(바람직하게는 100 °C 초과) 또는 불활성 기체와 혼합된다. 얻어진 용매 증기는 건조 공기에 실려서 이송되고, 분리된 분말은 분리기를 통해 용기로부터 제거된다.

분무 응고의 경우, 응고될 물질이 가열형 분무 장치를 통해 넓은 원통형 용기의 상단에 용융물로서 분무되어 미세 정적을 생성한다. 얻어진 미세 정적은 분무 대역 주변의 건조기로 전도된 차가운 공기(바람직하게는 25 °C 미만)와 혼합된다. 방출되는 응고 열이 상기 공기에 실려서 이송되고, 분리된 응고 분말은 분리기를 통해 용기로부터 제거된다. 분무 장치로서 (가열형) 회전 압력 노즐, 공압 노즐(2원/3원 노즐) 또는 원심 분무기가 고려된다.

카베딜롤의 고체 용액은 여러 가지 방법으로 약학적으로 유리하게 사용될 수 있다. 따라서, 예를 들어 분자 분산액으로서 분포된 삼입된 카베딜롤은 향상된 재흡수량을 갖는, 예를 들어 정제, 막 정제, 캡셀제, 과립제, 환제 등과 같은 속방성 투여 형태로 추가로 가공될 수 있다. 이는 결정질 카베딜롤을 사용하여 제조된 통상적인 속방성 경구 약제와 비교시 특정 환경 하에서 투여량의 감소를 허용한다.

카베딜롤 고체 용액은 또한 변형된 방출 특성을 갖는 약제의 제조에 특히 유리하게 사용될 수 있다. 변형된 방출 특성에서, 예를 들어 2시간 이상, 바람직하게는 2 내지 24 시간 후의 95 % 방출 또는 방출의 시작이 적시에 지연되는 pH-의존성 방출이 있는 것으로 이해되어야 한다. 이러한 목적을 위해, 카베딜롤 고체 용액은 변형된 방출을 갖는 모든 통상적인 약학적 경구 약제로 또는 이와 함께 가공될 수 있다.

변형된 방출 특성을 갖는 약제의 예로는 위액에 저항성이 있는 막 정제 또는 지연형, 예를 들어 히드로콜로이드 매트릭스, 또는 활성 물질이 침식 또는 확산 과정을 통해 방출되는 유사한 약제가 있다. 본 발명에 따른 제형은 추가의 보조제 또는 막 코팅제의 첨가 또는 통상적인 약학적 방출 시스템으로의 혼입에 의해 변형된 활성 물질 방출을 갖는 제형으로 가공될 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 제형은, 예를 들어 히드로콜로이드 매트릭스 시스템, 특히 셀룰로오스 유도체(예를 들어, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 및 메틸셀룰로오스) 또는 폴리아크릴레이트 유도체(예를 들어, 유드라기트(Eudragit) RL)를 기재로하는 시스템에 혼입될 수 있다. 상기 매트릭스는, 예를 들어 소듐 알기네이트 또는 소듐 카르복실메틸셀룰로오스와 같은 pH에 의존해서 팽창하는 히드로콜로이드 매트릭스 형성제를 추가적으로 또는 선택적으로 함유할 수 있다. 이러한 보조제의 첨가에 의해 각각 결정된 목적하는 방출을 달성할 수 있다. 이로써, 본 발명에 따른 고체 용액을 사용하면 결정질 활성 물질과 비교시 재흡수가 있어 상당히 향상된다.

따라서, 본 발명에 따른 카베딜롤의 분무 응고된 고체 용액, 바람직하게는 플루로닉[®] F 68, 폴리에틸렌 글리콜 6,000, 고도로 분산된 이산화규소 및 카베딜롤을 포함하는 용액(바람직하게는 실시예 4에 따른 용액)은, 예를 들어 평균 점도가 약 100 mPa · s인 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2208(메토셀[®] (Methocel[®]) K100LV-프리미엄) 및 평균 점도가 약 4000 mPa · s인 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2208(메토셀[®] K4M-프리미엄)과 같이 방출을 조절하는 친수성 매트릭스 형성제와 함께, 그리고 활택제 또는 해산제(예를 들어, 마그네슘 스테아레이트 및 미세결정질 셀룰로오스(아비셀[®] (Avicel[®]) PH102))와 함께 직접 압축, 과립화 및 치밀화하여 정제로 압축될 수 있다. 또한, 상기 정제는 예를 들어 오파드릴[®] II 화이트(Opadryl[®] II White) Y-30-18037 및 오파드릴[®] II 클리어(Opadryl[®] II Clear) YS-1-7006과 같은 통상적인 래커로 코팅될 수 있다.

본 발명에 따른 약학적 제형은 예를 들어 고혈압, 심부전 및 협심증과 같은 심장 및 순환계 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 통상적인 약학적 투여 형태, 바람직하게는 경구 투여 형태의 제조에 적합하다.

본 발명에 따른 약학적 제형의 투여량은 환자의 연령 및 조건 및 투여 경로에 좌우된다. 일반적으로, 카베딜롤 약 1 내지 약 50 mg/1일의 투여량이 고려된다. 이 때문에, 약 1 내지 50 mg의 카베딜롤 활성 물질 함량을 갖는 제형이 사용된다.

본 발명은 또한 카베딜롤과 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜과 같은 친수성 보조제 및/또는 예를 들어 플루로닉[®] F 68과 같은 계면 활성 물질의 혼합물을 포함하는, 카베딜롤의 농축된 고체 또는 반고체 분자 분산 용액의 제조방법에 관한 것이다. 바람직한 실시태양에서, 이렇게 하여 수득된 제형은 계속해서 분무 응고된다.

또한, 본 발명은 상기 약학적 제형을 함유하는 약제의 투여를 포함하는, 고혈압, 심부전 및 협심증과 같은 병의 치료방법에 관한 것이다.

하기 실시예는 본 발명의 바람직한 실시태양을 설명하고자 하는 것이지만 이에 한정되는 것은 아니다.

실시예

실시예 1

카베딜롤 고체 용액:

카베딜롤	50.0 g
폴리에틸렌 글리콜 6,000	250.0 g
총중량	300.0 g

상기 폴리에틸렌 글리콜 6,000을 70 °C에서 용융시킨다. 상기 카베딜롤을 얻어진 용융물에서 교반하고 균질하게 용해시킨다. 이어서, 용융물을 카베딜롤 고체 용액으로 분무 응고시킨다. 대안으로서, 응고가 신속히 일어나면 용융물을 다른 방법으로 응고시킬 수 있다.

실시예 2

카베딜롤 고체 용액:

카베딜롤	50.0 g
폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체	250.0 g
총중량	300.0 g

상기 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체를 70 °C에서 용융시킨다. 상기 카베딜롤을 얻어진 용융물에서 교반하고 균질하게 용해시킨다. 이어서, 용융물을 카베딜롤 고체 용액으로 분무 응고시킨다. 대안으로서, 응고가 신속히 일어나면 용융물을 다른 방법으로 응고시킬 수 있다.°°

실시예 3

카베딜롤 고체 용액:

카베딜롤	50.0 g
폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체	15.0 g
폴리에틸렌 글리콜 6,000	235.0 g
총중량	300.0 g

상기 폴리에틸렌 글리콜 6,000을 70 °C에서 용융시킨다. 이어서, 상기 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체를 상기 용융물에서 교반하고, 동일하게 용융시켜 용융물을 균질화한다. 카베딜롤을 얻어진 용융물에서 교반하고 균질하게 용해시킨다. 이어서, 용융물을 카베딜롤 고체 용액으로 분무 응고시킨다. 대안으로서, 응고가 신속히 일어나면 용융물을 다른 방법으로 응고시킬 수 있다.°

경우에 따라, 예를 들어 고체 용액의 유동성과 같은 기술적 가공 특성을 추가의 보조제의 첨가에 의해 향상시킬 수 있다(실시예 4 참조).

실시예 4

카베딜롤 고체 용액:

카베딜롤	50.0 g
폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체	15.0 g°
폴리에틸렌 글리콜 6,000	232.0 g
고도로 분산된 이산화규소	3.0 g
총중량	300.0 g

상기 폴리에틸렌 글리콜 6,000을 70 °C에서 용융시킨다. 이어서, 상기 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체를 상기 용융물에서 교반하고, 동일하게 용융시켜 용융물을 균질화한다. 카베딜롤을 얻어진 용융물에서 교반하여 균질하게 용해한다. 이어서, 용융물을 카베딜롤 고체 용액으로 분무 응고시킨다. 대안으로서, 응고가 신속히 일어나면 용융물을 다른 방법으로 응고시킬 수 있다. 상기 카베딜롤 고체 용액을 고도로 분산된 이산화규소로 처리하고 균질하게 혼합한다.

또한, 고농도의 계면 활성 보조제는 안정한 비결정질 삼입물을 생성한다.

실시예 5

카베딜롤 고체 용액:

카베딜롤	50.0 g
폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체	125.0 g°
폴리에틸렌 글리콜 6,000	125.0 g
총중량	300.0 g

상기 폴리에틸렌 글리콜 6,000을 70 °C에서 용융시킨다. 이어서, 상기 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체를 상기 용융물에서 교반하고, 동일하게 용융시켜 용융물을 균질화한다. 카베딜롤을 얻어진 용융물에서 교반하여 균질하게 용해한다. 이어서, 용융물을 카베딜롤 고체 용액으로 분무 응고시킨다. 대안으로서, 응고가 신속히 일어나면 용융물을 다른 방법으로 응고시킬 수 있다.°

실시예 6

카베딜롤 고체 용액:

카베딜롤	50.0 g
이소말트	450.0 g
총중량	500.0 g

상기 이소말트를 그의 용정 이상에서 용융시킨다. 이어서, 카베딜를 얻어진 용융물에서 교반하여 균질하게 용해한다. 이어서, 용융물을 카베딜를 고체 용액으로 분무 응고시킨다. 대안으로서, 응고가 신속히 일어나면 용융물을 다른 방법으로 응고시킬 수 있다.

실시예 7

고체 용액을 이용한 속방성 카베딜를 정제:

카베딜	50.0 g
폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체	15.0 g
폴리에틸렌 글리콜 6,000	232.0 g
고도로 분산된 이산화규소	3.0 g
타블레토오즈	146.0 g
소듐 카르복시메틸스타치	15.0 g
고도로 분산된 이산화규소	4.0 g
마그네슘 스테아레이트	10.0 g
총중량	475.0 g

상기 폴리에틸렌 글리콜 6,000을 70 °C에서 용융시킨다. 이어서, 상기 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체를 상기 용융물에서 교반하고, 동일하게 용융시켜 용융물을 균질화한다. 카베딜를 얻어진 용융물에서 교반하여 균질하게 용해한다. 이어서, 용융물을 카베딜를 고체 용액으로 분무 응고시킨다. 대안으로서, 응고가 신속히 일어나면 용융물을 다른 방법으로 응고시킬 수 있다. 상기 카베딜를 고체 용액을 고도로 분산된 이산화규소로 처리하고 균질하게 혼합한다. 얻어진 혼합물을 타블레토오즈로 처리하고 혼합한다. 소듐 카르복시메틸스타치, 고도로 분산된 이산화규소 및 마그네슘 스테아레이트로 이루어진 외부 상(윤활제, 유동제, 분리제 및 증량제)을 상기 혼합물에 가하고 균질하게 혼합한다. 이어서, 얻어진 혼합물을 목적하는 활성 물질 함량을 고려하여 일반적인 방법으로 약학적 형태로 압축하거나 캡슐에 충전한다.

실시예 8

카베딜를 지연 정제:

카베딜	50.0 g
폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체	15.0 g
폴리에틸렌 글리콜 6,000	232.0 g
고도로 분산된 이산화규소	3.0 g
타블레토오즈	146.0 g
히드록시프로필메틸셀룰로오즈 2208	240.0 g
고도로 분산된 이산화규소	4.0 g
마그네슘 스테아레이트	10.0 g
총중량	700.0 g

상기 폴리에틸렌 글리콜 6,000을 70 °C에서 용융시킨다. 이어서, 상기 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체를 상기 용융물에서 교반하고, 동일하게 용융시켜 용융물을 균질화한다. 카베딜를 얻어진 용융물에서 교반하여 균질하게 용해한다. 이어서, 용융물을 카베딜를 고체 용액으로 분무 응고시킨다. 대안으로서, 응고가 신속히 일어나면 용융물을 다른 방법으로 응고시킬 수 있다. 상기 카베딜를 고체 용액을 고도로 분산된 이산화규소로 처리하고 균질하게 혼합한다. 얻어진 혼합물을 타블레토오즈로 처리하고 혼합한다. 히드록시프로필메틸셀룰로오즈 2208, 고도로 분산된 이산화규소 및 마그네슘 스테아레이트로 이루어진 외부 상(윤활제, 유동제, 분리제 및 증량제)을 상기 혼합물에 가하고 균질하게 혼합한다. 이어서, 얻어진 혼합물을 목적하는 활성 물질 함량을 고려하여 일반적인 방법으로 약학적 형태로 압축하거나 캡슐에 충전한다.

실시예 9

카베딜를 지연 정제:

카베딜	50.0 g
폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체	15.0 g
폴리에틸렌 글리콜 6,000	232.0 g
고도로 분산된 이산화규소	3.0 g
타블레토오즈	96.0 g
히드록시프로필메틸셀룰로오즈 2208	240.0 g
소듐 알기네이트	50.0 g
고도로 분산된 이산화규소	4.0 g
마그네슘 스테아레이트	10.0 g
총중량	700.0 g

상기 폴리에틸렌 글리콜 6,000을 70 °C에서 용융시킨다. 이어서, 상기 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체를 상기 용융물에서 교반하고, 동일하게 용융시켜 용융물을 균질화한다. 카베딜를 얻어진 용융물에서 교반하여 균질하게 용해한다. 이어서, 용융물을 카베딜를 고체 용액으로 분무 응고시킨다. 대안으로

서, 응고가 신속히 일어나면 용융물을 다른 방법으로 응고시킬 수 있다. 상기 카베딜를 고체 용액을 고도로

분산된 이산화규소로 처리하고 균질하게 혼합한다. 얻어진 혼합물을 타블레토즈로 처리하고 혼합한다. 소듐 알기네이트, 고도로 분산된 이산화규소 및 마그네슘 스테아레이트로 이루어진 외부 상(윤활제, 유동제, 분리제 및 증량제)을 상기 혼합물에 가하고 균질하게 혼합한다. 이어

서, 얻어진 혼합물을 목적하는 활성 물질 함량을 고려하여 일반적인 방법으로 약학적 형태로 압축하거나 캡슐에 충전한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

5 %(중량/중량) 이상의 농도로 분자 분산액으로서 분포된 카베딜를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적으로 허용가능한 조성물.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

고체 또는 반고체 용액인 조성물.

청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

계면 활성이 없는 1종 이상의 보조제가 존재하는 조성물.

청구항 4.

제 3 항에 있어서,

폴리에틸렌 글리콜이 계면 활성이 없는 보조제로서 존재하는 조성물.

청구항 5.

제 4 항에 있어서,

폴리에틸렌 글리콜의 분자량이 1,000 내지 20,000, 바람직하게는 4,000 내지 10,000인 조성물.

청구항 6.

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

당 치환체가 계면 활성이 없는 보조제로서 존재하는 조성물.

청구항 7.

제 6 항에 있어서,

이소말트가 당 치환체로서 존재하는 조성물.

청구항 8.

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

1종 이상의 비이온성 텐시드(tenside)가 존재하는 조성물.

청구항 9.

제 8 항에 있어서,

용액이 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체를 비이온성 텐시드로서 함유하는 조성물.

청구항 10.

제 7 항 또는 제 8 항에 있어서,

용액이 폴리옥시에틸렌 스테아레이트를 비이온성 텐시드로서 함유하는 조성물.

청구항 11.

제 7 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

계면 활성이 없는 보조제 대 비이온성 텐시드의 비율이 1,000:1 내지 1:1, 바람직하게는 100:1 내지 10:1인 조성물.

청구항 12.

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

카베딜를 농도가 5 %(중량/중량) 내지 60 %(중량/중량)인 조성물.

청구항 13.

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

카베딜를 농도가 10 %(중량/중량) 내지 40 %(중량/중량)인 조성물.

청구항 14.

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,

고도로 분산된 이산화규소가 존재하는 조성물.

청구항 15.

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

0 내지 20 %(중량/중량)의 카베딜롤, 65 내지 85 %(중량/중량)의 폴리에틸렌 글리콜, 1 내지 10 %(중량/중량)의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체 및 0.1 내지 10 %(중량/중량)의 고도로 분산된 이산화규소를 함유하는 조성물.

청구항 16.

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 포함하는 약학적으로 허용가능한 투여 형태.

청구항 17.

제 16 항에 있어서,

2 내지 24 시간 내에 활성 물질의 95 %가 방출되는 변형된 활성 물질 방출을 갖는 약학적으로 허용가능한 투여 형태.

청구항 18.

제 16 항 또는 제 17 항에 있어서,

고체 투여 형태인 약학적으로 허용가능한 투여 형태.

청구항 19.

제 16 항 또는 제 17 항에 있어서,

경구 투여 형태인 약학적으로 허용가능한 투여 형태.

청구항 20.

카베딜롤을 계면 활성이 없는 보조제 및/또는 비이온성 텐시드와 혼합하는 것을 포함하는, 제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 조성물의 제조 방법.

청구항 21.

제 20 항에 있어서,

얻어진 용융물을 분무 응고에 의해 응고시키는 방법.

청구항 22.

고혈압, 심부전 또는 협심증과 같은 병의 치료 및/또는 예방을 위한 제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 조성물의 용도.

청구항 23.

고혈압, 심부전 또는 협심증과 같은 병의 치료 및/또는 예방을 위한 약제를 제조하기 위한 제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 조성물의 용도.

청구항 24.

상기에 기술된 발명.

요약

본 발명은 5 % 이상의 농도로 분자 분산액으로서 분포된 카베딜롤 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적으로 허용가능한 조성물 뿐만 아니라, 상기 조성물을 포함하는 약학적 투여 형태 및 고혈압, 심부전 또는 협심증과 같은 병의 치료 및/또는 예방을 위한 상기 조성물의 용도에 관한 것이다.